

⑱ 公開特許公報 (A) 平2-138260

⑤Int.Cl.⁵C 07 D 215/56
217/26
401/12

識別記号

213

庁内整理番号

8413-4C
8413-4C
6742-4C※

④公開 平成2年(1990)5月28日

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全20頁)

⑤発明の名称 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミド

⑥特 願 昭63-296374

⑦出 願 昭63(1988)11月25日

優先権主張 ⑧1987年11月27日⑨米国(U S)⑩125,971

⑪発明者 エドワード・ジェイ・グラムコウスキー アメリカ合衆国ニュージャージー州(07060)ウォレン。

⑫出願人 ヘキスト・ルセル・フ アーマシュウティカルズ・インコーポレイツド アメリカ合衆国ニュージャージー州(08876)サマービル。ルート202-206ノース(番地なし)

⑬代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名
最終頁に続く

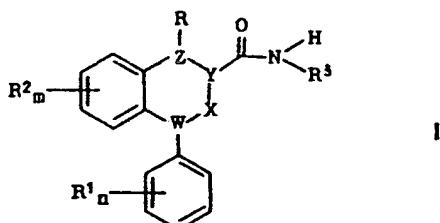
明細書

1. 発明の名称 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミド

トリアジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、キノリル、イソキノリルまたはベンゾチアゾリルでありそしてR³およびR⁴は独立して0または1の値を有する整数である)で表される化合物、その光学対掌体および医薬的に許容しる酸付加塩。

2. 特許請求の範囲

1) つぎの式I



(式中WXYZRは2価の基N-CH=C-C=O、N-CH₂-CH-C=O、N-CH₂-C=C-OH、C=N-CH-C=OまたはC=N-C=C-OHであり、R¹およびR²は独立してハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシであり、R³は置換または非置換のフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、イソオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルである請求項1記載の化合物。

2) R³が置換または非置換のフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、イソオキサゾリルまたはベンゾチアゾリルである請求項1記載の化合物。

3) R³が低級アルキルまたはハロゲンで置換されるフェニル、ピラジニル、ピリジルまたはチアゾリルである請求項1記載の化合物。

4) 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミドである請求項1記載の化合物。

BEST AVAILABLE COPY

5) 1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミドである請求項1記載の化合物。

6) N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミドである請求項1記載の化合物。

7) N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミドである請求項1記載の化合物。

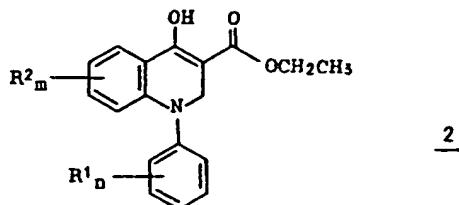
8) N-(5-プロモ-2-ピリジニル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミドである請求項1記載の化合物。

9) 活性成分としての請求項1記載の化合物およびそのための適当な組合を含有する医薬組成物。

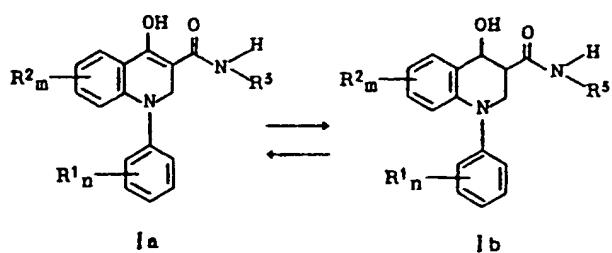
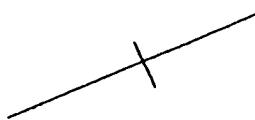
成物。

10) 抗炎症および/または鎮痛作用を有する医薬を製造するための請求項1記載の化合物の使用。

11) a) つぎの式2

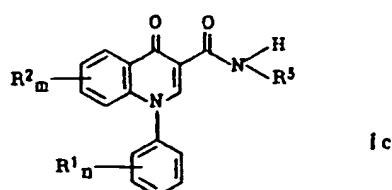


(式中R¹、R²、mおよびnは請求項1記載の定義を有する)の化合物を式R³NH₂ (式中R³は請求項1記載の定義を有する)のアリールアミンで処理してつぎの式IaおよびIb



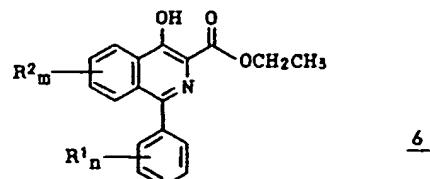
(式中R¹、R²、R³、mおよびnは前述の定義を有する)の化合物を得る。

b) 場合により上記式Ia/Ibの化合物を酸化してつぎの式Ic

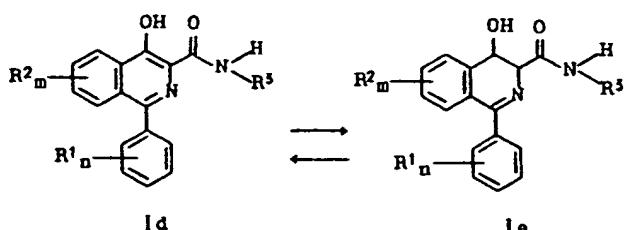


(式中R¹、R²、R³、mおよびnは前述の定義を有する)の化合物を得るかまたは

c) つぎの式6



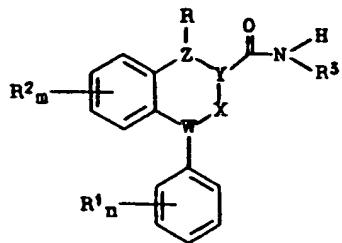
(式中R¹、R²、mおよびnは前述の定義を有する)の化合物を式R³NH₂ (式中R³は前述の定義を有する)のアリールアミンと反応させてつぎの式IdおよびIe



(式中R¹、R²、R³、mおよびnは前述の定義を有する)の化合物を得ることからなる請求項1記載の化合物を製造する方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はつきの式 I



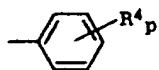
(式中 $WXYZR$ は $N-CH=C-C=O$ 、 $N-CH_2-CH-C=O$ 、
 $N-CH_2-C=C-OH$ 、 $C=N-CH-C=O$ および $C=N-C=C-OH$ からなる群より選択される 2 個基であり、 R^1 および R^2 はハロゲン、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群より独立して選択される 1 個基であり、 R^3 はフェニル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、トリアジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、キノリル、イソキノリルおよびベンゾチアゾリルからなる群より選択される置換または非置換の 1 個基でありそして α および β は

独立して 0 または 1 の値を有する整数である) で表される 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび 1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミド、その光学対掌体並びに医薬的に許容しうる酸付加塩に関する。本発明の 1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび 1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミドは抗炎症剤および鎮痛剤として有用である。

好みしい態様として本発明は R^3 が置換および非置換のフェニル、ピリジル、ピラジニル、チアゾリル、イソオキサゾリルおよびベンゾチアゾリル基からなる群より選択される式 I の化合物に関する。

本発明のキノリンカルボキサミドおよびイソキノリンカルボキサミド類の下位群は下記の定義を有する式 I の化合物である。

(a) R^3 がつきの式



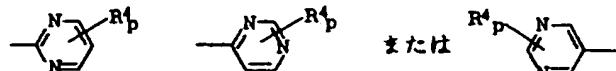
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 5 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するフェニル基である;

(b) R^3 がつきの式



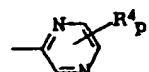
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 4 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するピリジル基である;

(c) R^3 がつきの式



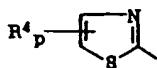
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 2 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するピリミジル基である;

(d) R^3 がつきの式



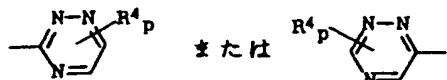
(式中 R^4 は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基であり、そして p は 0 ~ 2 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R^4 は同一または相異なることができる) を有するピラジニル基である;

(e) R^3 がつきの式



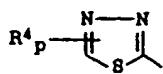
(式中 R⁴ は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 または 1 の値を有する整数である) を有するチアゾリル基である;

(f) R³ がつきの式



(式中 R⁴ は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 2 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R⁴ は同一または相異なることができる) を有するトリアジニル基である;

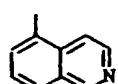
(g) R³ がつきの式



を有するオキサジアゾリル基である;

(j) R³ がキノリル基の一方または両方の環において低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より独立して選択される 2 個までの置換基によつて場合により置換されそしてその際該置換基は空素原子以外の前記環に結合している 2-、3-、4-、5-、6-、7- または 8- キノリル基である;

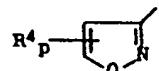
(k) R³ がイソキノリル基の一方または両方の環において低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より独立して選択される 2 個までの置換基によつて場合により置換されそしてその際該置換基は空素原子以外の前記環に結合しているつきの式



を有するイソキノリル基である;

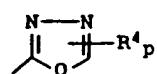
(式中 R⁴ は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 または 1 の値を有する整数である) を有するチアゾリル基である;

(h) R³ がつきの式



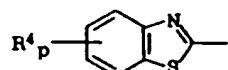
(式中 R⁴ は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 または 1 の値を有する整数である) を有するイソオキサゾリル基である;

(i) R³ がつきの式



(式中 R⁴ は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 または 1 の値を有する整数である)

(l) R³ がつきの式



(式中 R⁴ は低級アルキル、低級アルコキシまたはハロゲンからなる群より選択される基でありそして p は 0 ~ 4 の値を有する整数であり、その際 p の各値について R⁴ は同一または相異なることができる) を有するベンゾチアゾリル基である。

(m) m が 0 である、そして

(n) n が 0 である。

本明細書中に使用される以下の基については下記の定義が適用される。

「低級アルキル」は不飽和を含有せずそして式 -C_xH_{2x+1} (ここで x は 1 ~ 7 の整数である) を有する線状または分枝鎖状非環式炭化水素基を意味する。例としてはメチル、エチル、1-

プロピル、2-プロピル、1-ブチル、1-ベンチル、2-ベンチル、3-ヘキシルおよび4-ヘプチルがある。好ましい低級アルキル基は x が1または2である基である。

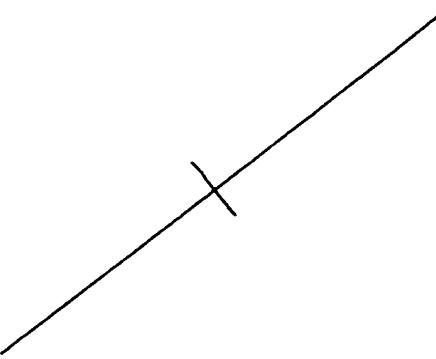
「低級アルコキシ」は式 $-OC_xH_{2x+1}$ （ここで x は1~7の整数である）で表される非環式有機基である。例としてはメトキシ、エトキシ、1-および2-プロポキシ、1,2-ジメチルエトキシ、1-ブトキシ、1-および2-ペントキシ、3-ヘキソキシおよび4-ヘプトキシがある。好ましい低級アルコキシ基は x が1または2である基である。

「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素および汎素基からなる群のうちの一つである。好ましいハロゲンは臭素基または塩素基である。

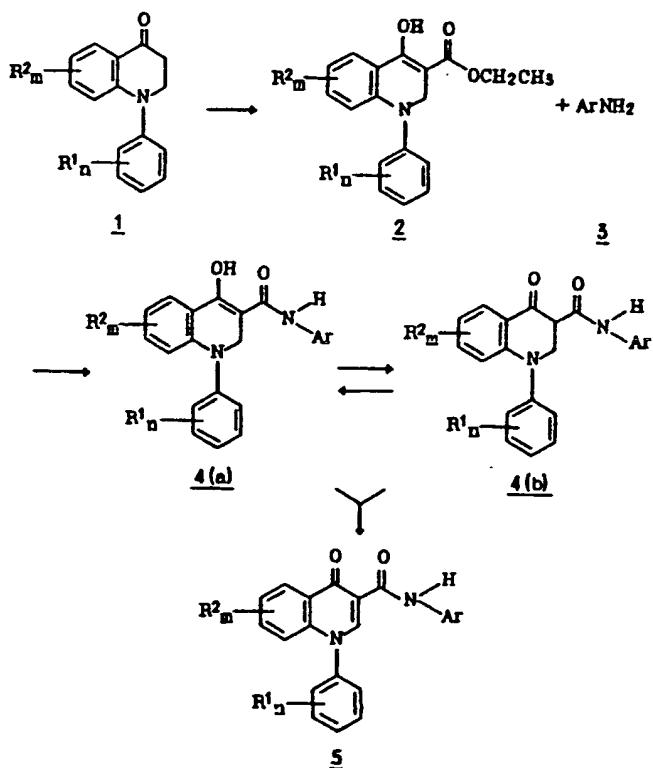
「アリール」は置換基の各々が独立して低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンまたはト

リフルオロメチルである置換基5個までによつて場合により置換されるフェニル基である。

本発明の1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミドは下記の反応スキームに説明の方法により合成される。



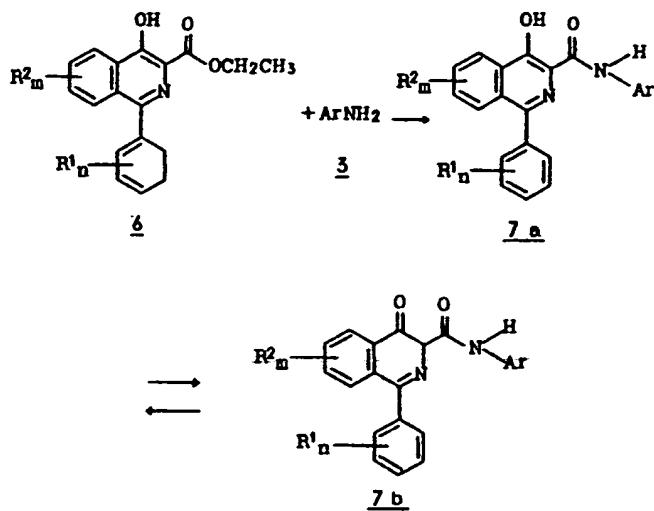
反応スキーム A



式中 R^1 、 R^2 、 m および n は前述の定義を有しそして Ar は前述の定義を有する芳香族基 R^3 である。

6(a)

反応スキーム B



式中 R^1 、 R^2 、 m および n は前述の定義を有しそして Ar は前述の定義を有する芳香族基 R^3 である。

6b

反応スキーム A に説明のように、本発明のキノリンカルボキサミド類は1-アリール-2,3

- ジヒドロ - 4 - (1H) - キノロン₁を 1 - アリール - 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 3 - キノリンカルボン酸のエチルエステル₂に変換し、それをアリールアミン₃で処理して 1 - アリール - 4 - ヒドロキシ - 3 - キノリンカルボキサミド₄（互変異性体 4a および 4b として存在している）を製造し、次いでそれを場合により酸化して対応する 4 - オキソ誘導体₅にする。

2,3 - ジヒドロ - 1 - フエニル - 4 - (1H) - キノロン₁の製造は本技術分野でよく知られている。例えば Hurd, C.D. 氏等著「J. Am. Chem. Soc.」76, 5065 (1954) を参照されたい。そこには閉環試験としてポリ磷酸を用いて N,N - ジフエニル - β - アラニンを環化することによる 2,3 - ジヒドロ - 4 - (1H) - キノロンの製造が記載されている。キノロン₁の変換はアルカリ金属水素化物（例えば水素化カリウム、水素化ナト

リウム、水素化リチウムであるが、水素化ナトリウムがより好ましい）の存在下でのジエチルカルボネートによる処理によって遂行される。典型的には、この縮合は適当な有機溶媒の存在下に約 20°から溶媒媒体の還流温度までにおいて行われる。この反応は還流条件下で行うのが好ましい。適当な溶媒としては芳香族炭化水素（例えばベンゼン、キシレン、トルエン）、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドを挙げることができる。ベンゼンがより好ましい。

アリールアミン₃での処理によるエステル₂のアミノリシスは通常適当な有機溶媒の存在下に約 20°から溶媒媒体の還流温度までにおいて行われる。好ましくはこの反応は還流条件下で行われる。適当な溶媒としてはエーテル溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2 - ジメトキシエタン、ジオキサンが挙げられる。

テトラヒドロフランがより好ましい。

カルボキサミド₄の酸化は約 0°から溶媒媒体の還流温度までにおいて適当な酸化剤（例えば二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム）で処理することにより達成される。この酸化は適当な有機溶媒（例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素または例えばジクロロエタン、クロロホルムのようなハロ炭素）の存在下で行うのが望ましい。

反応スキーム B に説明のように、1 - アリール - 4 - ヒドロキシ - 3 - イソキノリンカルボン酸エチルエステル₆のアミノリシスによつて 1 - アリール - 3 - イソキノリンカルボキサミド₇（互変異性体 7a および 7b として存在している）が製造される。1 - アリール - 4 - ヒドロキシ - 3 - イソキノリンカルボン酸のエチルエ斯特の製造は本技術分野においてよく知られ

ている。例えば Marsili 氏等著「Ann. Chim.」52, 112 (1962) を参照されたい。エステル₆のアミノリシスは約 20°から溶媒媒体の還流温度において非反応性有機溶媒の存在下でのアリールアミン₃による処理によつて遂行される。適当な溶媒としては例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2 - ジメトキシエタンおよびジオキサンのようなエーテル溶媒並びに例えばベンゼン、トルエンおよびキシレンのような炭化水素を挙げができる。溶媒の選択は反応させる個々のアリールアミン₃によつて変えられる。一般にベンゼンまたはテトラヒドロフランがより好ましい。この反応は塩基性条件下で行うのが望ましい。適当な塩基としてはアルカリ金属水素化物が挙げられるが、水素化ナトリウムがより好ましい。生成物の収量を増加させるにはこの反応を超音波浴中で行うのが望

ましい。

本発明化合物には下記の化合物を挙げることができる。

4-ヒドロキシ-N-(4-メトキシフェニル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-キノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(3-ニトロフェニル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド；

3,4-ジヒドロ-N-(2-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-(5-ニトロ-2-ピリジル)-1-フェニル-3-イソキノリンカ

ル-N-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-N-(3,5-ジプロモ-2-ピリジル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド；

1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(4-ピリミジル)-3-キノリンカルボキサミド；

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピリミジル)-3-キノリンカルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-ピリミジル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

ルボキサミド；

3,4-ジヒドロ-N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-(3-ニトロ-2-ピリジル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-(3-クロロ-2,5,6-トリフルオロ-4-ピリジル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-5-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド；

1,4-ジヒドロ-N-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニ

ル-N-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド；

4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-イソキノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(1,2,4-トリアゾン-3-イル)-3-キノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-N-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアゾン-3-イル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド；

4-ヒドロキシ-N-(2-クロロ-5-チアゾリル)-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド；

1,2-ジヒドロ-N-(4,5-ジメチル-2-

テアゾリル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - (1,3,4 - テアジアゾール - 2 - イル) - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
 1,4 - ジヒドロ - N - (5 - エチル - 1,3,4 - テアジアゾール - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - (2 - メルカプト - 1,3,4 - テアジアゾール - 5 - イル) - 3 - キノリンカルボキサミド;
 4 - ヒドロキシ - N - (5 - ニトロ - 2 - テアゾリル) - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
 4 - ヒドロキシ - N - (5 - メチル - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 - フエニ

ンカルボキサミド;

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - メトキシ - 2 - ベンゾチアゾリル) - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - N - (5,6 - ジメチル - 2 - ベンゾチアゾリル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 6,7 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 6 - クロロ - 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 6,7 - ジクロロ - 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フエニル - N - (2 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 6,7 - ジメトキシ - 4 - ヒド

ル - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - (3 - キノリル) - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
 3,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フエニル - N - (5 - キノリル) - 3 - イソキノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - (6 - キノリル) - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フエニル - N - (8 - キノリル) - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - メチル - 4 - キノリル) - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (5 - イソキノリル) - 1 - フエニル - 3 - キノリ

ロキシ - 1 - フエニル - N - (4 - メチル - 2 - テアゾリル) - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド;
 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メチルフェニル) - N - (2 - ピラジニル) - 3 - キノリンカルボキサミド; および
 4 - オキソ - 1 - フエニル - 1,2,3,4 - テトラヒドロ - N - (2 - テアゾリル) - 3 - キノリンカルボキサミド

本発明化合物は哺乳動物の炎症を抑制することができる所以抗炎症剤として有用である。該化合物の活性はカラダーニンで誘起されるラットの足の浮腫の抗炎症検定で測定される〔Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. J. 111, 544(1962)〕によ

び「J. Pharmacol. Exp.」166、90(1969)参照)。いくつかの本発明化合物に関する抗炎症性試験の結果は第1表に示すとおりである。

第 1 表

カラダーニンで誘起されたラットの足の浮腫の抑制

化 合 物	抑 制 %
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	-28%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-2-ピラジニル-3-キノリンカルボキサミド	-24%
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド	-25%
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド	-23%
1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	-28%
アスピリン	-29%
経口による100mg/kgのスクリーニング投与量	

本発明化合物の抗炎症活性はまた、ラットに

(footpad)に注射した。試験化合物懸濁液(10mL/kg)をアジュバント懸濁液注射の前日に経口投与し、その投与を21日間毎日続けた。ラット10匹からなる1つの群を供試薬物のために使用した。この供試薬物とともに標準群、アジュバントを注射された対照群および注射されなかつた対照群を実験した。対照動物はビヒクル(10mL/kg)を攝取した。C.A. Winter氏等著「Proc. Soc. Exp. Biol. Med.」111、544(1962)に記載の方法によつて、前記アジュバント懸濁液を投与した日およびその後の日(通常5日目、10日目、16日目および21日目)に注射された足および注射されなかつた足の各容量を測定した。

足(注射された足および注射されなかつた足)の容量の抑制%は以下の式によつて計算した。

におけるアジュバント誘起の多発関節炎症候でも測定される。この活性は C.M. Pearson 氏等著「Arthritis and Rheumatism」2、440(1959)に記載のと同様の手法によつて測定した。

体重が150~175gであるチャールズリバーウイスターイス(Charles River-Wistar Lewis)ラット10匹からなる各群を別個に収容し、ラット用の規則正しい食餌を与えた。水は任意に与えた。前記アジュバントはミクロバクテリウムナトリカム(Mycrobacterium butyricum)(ミシガン州アトロイトの Difco Laboratories 社製)75mgをホワイトパラフィンオイル10mL中に懸濁して投与前に室温で2時間攪拌し続けることによつて調製した。試験化合物は薬物を水中に懸濁し、懸濁液10mL当たりトウイーン80滴を加えることによつて調製した。このアジュバント懸濁液(0.1mL)をラットの左後足の支脚皿

$$\frac{\text{注射された(または薬物処置された場合の平均足容量}}{\text{注射されなかつた)}} - \frac{\text{対照の場合の平均の足容量}}{\text{足容量変化}}$$

$$\text{抑制\%} = \frac{\text{注射された(または注射されなかつた)}}{\text{対照の場合の平均足容量変化}} \times 100$$

本発明化合物のいくつかに関して行つたアジュバント生起の多発関節炎症候の試験手法の結果は下記第2表に示すとおりである。

第 2 表

化 合 物	アジュバント 処置の足	注射され なかつた足
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド ²	-5%	-26%
1,2-(5-プロモ-2-ピラジニル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド ²	-2%	-22%
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド ²	-7%	-23%
1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド ²	-12%	-26%

4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-イソキノリンカルガキサミド	+1%	-17%
N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルガキサミド ²	-22%	-38%
アスピリン ²	-22%	-33%

2 経口による 5.0 mg/kg のスクリーニング投与量
3 経口による 4.5 mg/kg のスクリーニング投与量

炎症治療の必要な患者に本発明化合物を 1 日当たり体重 1 kg につき経口、非経口または静脈内による有効投与量約 1 ~ 約 300 mg で投与する場合に炎症抑制が達成される。1 日当たり体重 1 kg につき約 1 ~ 約 100 mg の投与量で炎症を有效地に抑制する化合物が特に望ましい。しかしながら、いずれもの個々の患者にとつての具体的な投与量範囲は各個人の必要性並びに前記化合物の投与を管理、監督する人の専門的な判断によつて調整されるべきであることは理解されよ

う。本明細書中に記載の投与量は単に例示であつて、本発明の範囲または実施を制限するものではない。

また、本発明化合物は哺乳動物の疼痛を軽減することができる所以鎮痛剤として有用である。鎮痛效能を測定するのに用いる手法は、鎮痛活性についての標準検定であるマウスにおけるフェニル-p-キノン苦闘検定の変形である([Proc. Soc. Exptl. Med. J 95, 729 (1957) 参照])。この変形された手法に従つてフェニル-p-ベンゾキノン (Eastman 社製、12.5 mg) を 9.5% エタノール 5 ml 中に溶解し、その溶液を蒸留水で全量 100 ml に希釈する。この溶液を被験マウスに体重 1 kg 当たり 1.0 ml の量で腹腔内投与する。胴体をひねつたり、曲げたりし、腹壁を引込めたり、背部を前弯姿勢にして弓なりになりながら 1 フィート以上内の方へ旋回する特徴的な「苦

闘 (writhing)" が生起される。

体重が 1.8 ~ 3.0 g である雄マウス (チャーチズリバー、CD-1) を全部で 28 匹、時間応答に関して用いる。被験動物は任意に食物と水を摂取する。試験化合物を蒸留水中に溶解させるかまたは適当な表面活性剤例えばトウイン 8.0 を 1 滴含有する蒸留水中に懸濁させる。

前記フェニル-p-キノンを投与する 15 分前、30 分前、45 分前および 60 分前に 5 匹の動物からなる 4 つの群 (20 匹の動物) に試験化合物を皮下または経口投与する。対照群 (1 つの群当たり 2 匹の動物) は等容量のビヒクルを摂取する。フェニル-p-キノンの投与後に各マウスを別々に 1 リットルビーカー中に入れそして 5 分後に 10 分間観察する。各動物について苦闘の数を記録する。抑制 % を計算するの以下式を用いる。

$$\frac{\text{対照群の} \frac{1}{2} \text{苦闘} - \text{薬物群の} \frac{1}{2} \text{苦闘}}{\text{対照群の} \frac{1}{2} \text{苦闘}} \times 100$$

供試薬物活性のピーク時に 1 つの群当たり 10 匹の動物を試験する以外は、前記の時間応答の場合と同じ方法で投与量範囲の測定を行う。5 匹の動物、4 つの供試薬物群および 1 つのビヒクル対照を用いる。動物に投与し、無作為な方法を用いて試験する最大の抑制 % を有する時間をピーク時とみなす。

計算値の ED₅₀、すなわち試験化合物が 50% 苦闘を抑制する投与量はコンピュータによる一次回帰分析によつて測定する。本発明化合物のいくつかについてのフェニル-p-キノン苦闘検定の結果は下記第 3 表に示すとおりである。

第 3 表

化 合 物	鎮痛活性(皮下による20mg/kgのスクリーニング投与量での苦悶抑制%)
N-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド	51%
N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボキサミド	57%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド	31%
N-(5-プロモ-2-ピリジニル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	39%
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアソリル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	36%
1,4-ジヒドロ-N-(6-メチル-2-ピリジニル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	35%
1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-2-ピリジニル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド	30%
アスピリン	ED ₅₀ =32.8mg/kg (皮下)

に投与することができる。本発明の1-アリール-3-キノリンカルボキサミドおよび1-アリール-3-イソキノリンカルボキサミドはそれ自体で有効であるけれども、安定性、便宜性、溶解性増大等のためにそれらの医薬的に許容しうる酸付加塩の形態で調製されかつ投与される。

医薬的に許容しうる酸付加塩の好ましいものとしては鉱酸例えば塩酸、硫酸、硝酸等の塩、一価カルボン酸例えば酢酸、プロピオン酸等の塩、二価カルボン酸例えばコハク酸の塩並びに三価カルボン酸例えばクエン酸等の塩を挙げることができる。

本発明化合物の有効量は例えば不活性希釈剤または食用粗体とともに経口投与されうる。それらはセラチンカプセル中に封入されるかまたは錠剤に圧縮されうる。経口治療投与の場合に

鎮痛治療を必要とする患者に本発明化合物を1日当たり体重1kgにつき1~300mgの経口、非経口または静脈内有効量として投与すると無痛覚が得られる。1日当たり体重1kgにつき約1~約100mgの投与量で有効な無痛覚を与える化合物が特に望ましい。しかしながら、いずれもの個々の患者にとつての具体的な投与量範囲は各個人の必要性並びに前記化合物の投与を管理、監督する人の専門的な判断によつて調整されるべきであることは理解されよう。さらに、本明細書中に記載の投与量は単に例示であつて、決して本発明の範囲または実施を制限するものではないことも理解されよう。

本発明化合物の有効量は、種々の方法のいずれかで、例えばカプセルまたは錠剤で経口的に、滅菌性溶液または懸濁液の形態で非経口的に、そしてある場合には滅菌性溶液の形態で静脈内

は前記化合物を賦形剤とともに混入して、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シリップ剤、カシエ剤、チューインガム剤等の形態で使用することができる。これらの製剤は少くとも0.5%の活性化合物を含有すべきであるが、しかし個々の形態によつて変化することができそして好都合には単位重量の4%~約70%であるのがよい。このような組成物における活性化合物の量は適当な投与量が得られるような量である。本発明による好ましい組成物および製剤は経口投与単位剤形が1.0~300mgの活性化合物を含有するように調製される。

錠剤、丸剤、カプセル、トローチ等はまた以下の成分をも含有することができる。すなわち結合剤例えば微結晶性セルロース、トラガカントゴムもしくはセラチン；賦形剤例えばデンプンもしくはラクトース；崩壊剤例えばアルギン

膜、プロモダル (PromogelTM) 、コーンスターーチ等；潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステロテックス (Sterotex)；滑沢剤例えばコロイド性二酸化硅素および甘味剤例えばスクロースもしくはサツカリン、または香味剤例えばペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジ香料を含有することができる。単位剤形がカプセルである場合には前記型の物質の外に液状担体例えば脂肪油を含有することができる。その他の単位剤形はその投与量単位の物理学的形態を調整するその他種々の物質例えばコーティング剤を含有することができる。すなわち錠剤または丸剤は糖、セラックまたは他の腸溶コーティング剤で被覆されうる。シロップ剤は活性化合物の外にスクロースおよび／またはその他の甘味剤、保存剤、色素、着色剤および／または香料を含有することができる。これら

またはその他の合成溶媒；抗菌剤例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン類；抗酸化剤例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート化剤例えばエチレンジアミン四酢酸；緩衝剤例えば酢酸塩、クエン酸塩または磷酸塩並びに強度調整剤例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。該非経口製剤はガラスもしくはプラスチック製のアンプル、使い捨て注射器または多重投与用パイアル中に封入することができる。

以下に本発明を実施例により説明するが、それらは本発明を限定するものではない。

実施例 1

4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-イソキノリンカルボキサミド
ベンゼン 100 ml 中における水素化ナトリウム (5.0% 油状分散液として) 114 g の攪拌スラ

種々の組成物を調製する際に用いられる物質は、その使用量において当然薬理的に純粹かつ無毒でなければならない。

非経口治療投与の場合には、本発明の活性化合物を溶液または懸濁液中に混入させることができる。これらの製剤は少くとも 0.1% の活性化合物を含有すべきであるが、しかしその量の 0.5~約 50% で変更させててもよい。このような組成物中における活性化合物の量は適当な投与量が得られるような量である。本発明による好ましい組成物および製剤は、非経口投与量単位が 0.5~100 mg の活性化合物を含有するように調製される。

前記溶液または懸濁液はまた以下の成分を含有してもよい。該菌希釈剤例えば注射用蒸留水、生理学的塩溶液、不揮発油、ポリエチレンクリール類、グリセリン、プロピレンクリール

リード-アミノピリジン 2.25 g を加えた。室温で 1.5 分間攪拌後このスラリーを、ベンゼン 5.0 ml 中に溶解した 4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-イソキノリンカルボン酸エチルエステル 2.25 g の溶液で処理した。1 時間還流後反応混合物を室温に冷却し、水で冷却し次いで熱テトラヒドロフラン 100 ml ずつで 3 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、沪過し次いで蒸発させて 4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-イソキノリンカルボキサミド 1.7 g (65%)を得た。ジクロロメタンから再結晶して分析試料を得た。融点 228~230°C

元素分析値 (C₂₁H₁₅N₃O₂ として)

	C%	H%	N%
計算値：	73.88	4.42	12.31
実測値：	73.53	4.48	12.35

実施例 2

4 - ヒドロキシ - N - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド

ベンタンで洗浄した水素化ナトリウム 4.19 g をテトラヒドロフラン 100 ml 中に入れた搅拌スラリーを 2 - アミノ - 6 - メチルピリジン 9.19 g で処理し、超音波浴中に 1.5 時間浸した。次にこの搅拌スラリーを、テトラヒドロフラン 50 ml 中に溶解した 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボン酸エチルエステル 10 g の溶液で処理し、一夜還流した。その後反応混合物を室温に冷却し次いで水で冷却した。得られた沈殿を集め、乾燥しそしてメタノール - 水の 1 : 1 溶液 300 ml 中に溶解した。この溶液中に pH 7.5 が得られるまで二酸化炭素を泡立てた。得られた沈殿を集め、乾燥し次いでグ

スラリーを 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボン酸エチルエステル 10 g で処理し次いで 1.0 時間還流した。その後反応混合物を室温に冷却しそして水で冷却した。得られた沈殿を酢酸エチルから再結晶し、次いでさらにアセトンから再結晶して N - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド 6.19 (48 %) を得た。融点 195~197°C

元素分析値 (C₂₂H₁₇N₃O₂として)

	C%	H%	N%
計算値：	70.49	4.03	7.47
実測値：	70.68	4.07	7.66

実施例 4

N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド

クロロメタンから再結晶して 4 - ヒドロキシ - N - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド 8.49 (69 %) を得た。融点 261~263°C

元素分析値 (C₂₂H₁₇N₃O₂として)

	C%	H%	N%
計算値：	74.34	4.82	11.82
実測値：	74.12	4.98	11.73

実施例 3

N - (3 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド

ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム 4.08 g を乾燥テトラヒドロフラン 150 ml 中に入れた搅拌スラリーを、テトラヒドロフラン 10 ml 中に溶解した 3 - クロロアニリン 10.8 g の溶液で処理し、超音波浴中に 30 分間浸した。この搅拌

乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 中における水素化ナトリウム 2.3 g の搅拌スラリーを 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン 6.1 g で処理しそして超音波浴中に 30 分間浸した。次いで搅拌スラリーを 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボン酸エチルエステル 7.0 g をテトラヒドロフラン 70 ml 中に溶解した溶液で処理し次いで 1.6 時間還流した。次にこの溶液を室温に冷却しそして水 20 ml で冷却した。得られた沈殿をメタノール水溶液 500 ml 中に溶解し、二酸化炭素ガスで処理した。沈殿を温クメチルホルムアミド 500 ml から再結晶して N - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - イソキノリンカルボキサミド 7.59 (84 %) を得た。融点 249~251°C

元素分析値 (C₂₁H₁₄C₂N₃O₂として)

	C%	H%	N%
計算値：	67.11	3.75	11.18
実測値：	67.28	4.03	11.19

実施例 5

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - (2 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボキサミド

工程 1

水素化ナトリウム 7.2 g をベンゼン 200 ml 中に入れて攪拌したスラリーに 2,3 - ジヒドロ - 1 - フエニル - 4 (1 H) - キノロン 2.9 g をベンゼン 200 ml 中に溶解した溶液を滴加した。このスラリーを室温で 1 時間攪拌し次いでジェチルカルボネート 23.6 g で処理した。得られた懸濁液を 5 時間還流し、室温に冷却しそして水 200 ml で冷却した。有機相を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、汎過し次いで蒸発させ

た。残留物を高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤としてジクロロメタンを使用）により精製して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボン酸エチルエステル 22.4 g (59%) を得た。ジェチルエーテルから再結晶して分析試料を得た。融点 103~106°C

元素分析値 ($C_{18}H_{17}NO_3$ として)

	C%	H%	N%
計算値：	73.19	5.80	4.74
実測値：	72.95	5.83	4.67

工程 2

2 - アミノピリジン 2.8 g および 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボン酸エチルエ斯特ル 4.2 g をトルエン 190 ml 中に溶解した溶液を 4 % モレキュラーシープ 1.0 g 含有のソクスレー装置中で 16

時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤として 1 : 1 酢酸エチル - ヘキサンを使用）により精製して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 - フエニル - N - (2 - ピリジル) - 3 - キノリンカルボキサミド 3.7 g (73%) を得た。融点 145°C (分解)

元素分析値 ($C_{21}H_{17}N_3O_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値：	73.45	4.99	12.23
実測値：	73.45	5.03	12.16

実施例 6

1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル) - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド
3 - アミノ - 5 - メチルイソオキサゾール 2.0 g および 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1

- フエニル - 3 - キノリンカルボン酸エチルエ斯特ル 5.5 g をトルエン 260 ml 中に溶解した溶液を 4 % モレキュラーシープ 1.0 g を含有するソクスレー装置中で 10 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤として 3 : 1 酢酸エチル - ヘキサンを使用）により精製して 1,2 - ジヒドロ - 4 - ヒドロキシ - N - (5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル) - 1 - フエニル - 3 - キノリンカルボキサミド 3.5 g (51%) を得た。ジクロロメタンから再結晶して分析試料を得た。融点 148~150°C

元素分析値 ($C_{20}H_{17}N_3O_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値：	69.15	4.93	12.09
実測値：	69.16	5.16	11.89

実施例 7

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)-3-キノリンカルボキサミド

2-アミノチアゾール4.08g および1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル8.0gをトルエン250ml中に溶解した溶液を4%モレキュラーシープ10%含有のソックスレー装置中ににおいて30分間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤として1:25酢酸エチル-ジクロロメタンを使用)により精製した。得られた溶液を脱気そして蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから再結晶して1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)-3-キノリンカルボキサミド635g(67%)を得た。融点220°C

により精製した。得られた溶液を脱気し次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから再結晶して1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド7.55g(65%)を得た。融点120°C

元素分析値(C₂₂H₁₈N₂O₂として)

	C%	H%	N%
計算値:	77.17	5.30	8.18
実測値:	77.37	5.42	8.16

実施例 9

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド

2-アミノピラジン12.08g および1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル25.0gをトルエン500ml中に溶解した溶液を4%モレキュ

(分解)

元素分析値(C₁₉H₁₅N₃O₂Sとして)

	C%	H%	N%
計算値:	65.31	4.33	12.03
実測値:	65.14	4.35	11.96

実施例 8

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル8.0gをトルエン250ml中に溶解した溶液を4%モレキュラーシープ10%含有のソックスレー装置中ににおいて30分間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤としてジクロロメタンを使用)

アニリン12.63g および1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル10.0gをトルエン250ml中に溶解した溶液を4%モレキュラーシープ10%含有のソックスレー装置中ににおいて24時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤としてジクロロメタンを使用)

ラーシープ20%含有のソックスレー装置中で24時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤として4%酢酸エチル-ジクロロメタンを使用)により精製した。得られた溶液を脱気し次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから再結晶して1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド13.15g(45%)を得た。融点184~186°C

元素分析値(C₂₀H₁₆N₄O₂として)

	C%	H%	N%
計算値:	69.75	4.68	16.27
実測値:	69.38	4.51	16.25

実施例 10

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-1-フェニル-3-

-キノリンカルボキサミド

2-アミノ-4-メチルチアゾール 14.5 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 25.0 g をトルエン 250 mL 中に溶解した溶液を 4 L モレキュラーシーブ 20 g 含有のソックスレー装置中で 24 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤として 2% ジエチルエーテル-ジクロロメタンを使用）により精製し次にジエチルエーテルから再結晶して 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 20.7 g (67%) を得た。融点 228~230°C

元素分析値 (C₂₀H₁₇N₃O₂S として)

C% H% N%

計算値： 66.09 4.72 11.56

実測値： 65.78 4.78 11.42

実施例 11

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

2-アミノ-6-メチルピリジン 54.9 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 10.0 g をトルエン 250 mL 中に溶解した溶液を 4 L モレキュラーシーブ 10 g 含有のソックスレー装置中で一夜還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤として 2% 酢酸エチル-ジクロロメタンを使用）により精製した。得られた溶液を脱気し次いで蒸発させた。残留

物をジエチルエーテルから再結晶して 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 5.30 g (43%) を得た。融点 74~77°C

元素分析値 (C₂₂H₁₉N₃O₂ として)

C% H% N%

計算値： 73.93 5.36 11.76

実測値： 74.08 5.59 11.82

実施例 12

N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

2-アミノ-5-ブロモピリジン 21.98 g および 1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 25.0 g をトルエン 250 mL 中に溶解した溶液を

4 L モレキュラーシーブ 20 g 含有のソックスレー装置中で 24 時間還流した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー（シリカゲル：溶離剤としてジクロロメタンを使用）により精製した。得られた溶液を脱気し次いで蒸発させて N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 23.56 g (66%) を得た。融点 153~154°C

元素分析値 (C₂₁H₁₆BrN₃O₂ として)

C% H% N%

計算値： 59.73 3.82 9.95

実測値： 59.67 3.92 9.84

実施例 13

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキ

サミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド2.4gをベンゼン150ml中に溶解した溶液を活性二酸化マンガン8.4gで処理した。このスラリーを室温で30分間攪拌し、沪過しそして蒸発させた。残留物をクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶して1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピリジル)-3-キノリンカルボキサミド2.19g(92%)を得た。融点238~240°C

元素分析値(C₂₁H₁₅N₃O₂として)

	C%	H%	N%
計算値：	73.88	4.42	12.30
実測値：	73.53	4.44	12.18

実施例 14

1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-3-イソ

元素分析値(C₂₀H₁₅N₃O₃として)

	C%	H%	N%
計算値：	69.55	4.37	12.16
実測値：	69.40	4.32	12.10

実施例 15

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)-3-キノリンカルボキサミド6.67gをクロロメタン100ml中に溶解した搅拌溶液に過マンガン酸カリウム2.67gをクロロメタン500ml中に溶解した溶液を滴加した。室温で6時間搅拌した後にこの溶液を沪過し次いで蒸発させた。残留物をクロロホルムから再結晶して1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-チアゾリル)

オキサゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド
3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール60mgおよび1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル1.0gをトルエン150ml中に溶解した溶液を4λモレキュラーシープ1.0g含有のソフクスレー装置中で16時間通流した。この溶液を室温に冷却し、活性二酸化マンガン3.0gで処理し、30°Cで3時間搅拌しそして沪過した。揮発性物質を蒸発させて残留物を得、それを高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル：溶離剤として1%メタノール-クロロメタンを使用)により精製して1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド5.8g(49%)を得た。融点163~164°C

-3-キノリンカルボキサミド5.70g(86%)を得た。融点290°C
元素分析値(C₁₉H₁₄N₃O₂Sとして)
C% H% N%
計算値： 65.70 4.06 12.10
実測値： 65.44 3.82 12.19
実施例 16
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド15.0gをトルエン250ml中に溶解した溶液を活性二酸化マンガン6.0gで処理しそして室温で4時間搅拌した。このスラリーを沪過し次いで蒸発させた。残留物を最初にフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル：溶離剤としてクロロメタンを使用)により次に高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル：溶離剤としてクロロメタンを使用)により

ロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤としてジクロロメタンを使用)により精製した。残留物をジクロロメタンから再結晶して1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 6.75g (45%)を得た。融点 $203\sim205^\circ\text{C}$

元素分析値($\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	77.63	4.74	8.23
実測値:	77.21	4.83	8.18

実施例 17

1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド 8.0g をクロロホルム 250mL 中に

3-キノリンカルボキサミド 9.0g を熱トルエン 250mL 中に溶解した溶液を活性二酸化マンガン 36.0g で処理しそして周囲温度で2時間攪拌した。このスラリーを沪過し次いで蒸発させた。残留物をクロロホルムから再結晶して1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 6.0g (66%)を得た。融点 $252\sim254^\circ\text{C}$

元素分析値($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	66.46	4.46	11.63
実測値:	66.16	4.35	11.29

実施例 18

1,4-ジヒドロ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

溶解した溶液を活性二酸化マンガン 33.0g で処理しそして室温で6時間攪拌した。このスラリーを沪過し次いで蒸発させた。残留物をクロロホルムから再結晶して1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-N-(2-ピラジニル)-3-キノリンカルボキサミド 5.46g (90%)を得た。融点 $298\sim300^\circ\text{C}$

元素分析値($\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	70.16	4.12	16.37
実測値:	69.52	4.21	16.33

実施例 18

1,4-ジヒドロ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(4-メチル-2-チアゾリル)-1-フェニル-

2-アミノ-6-メチルピリジン 5.49g および1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボン酸エチルエステル 10g をトルエン 500mL 中に溶解した溶液を4%モレキュラーシープ 10g 含有のソックスレー管置中で24時間還流した。この溶液を沪過し次いで蒸発させた。残留物を高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤としてジクロロメタンを使用)により精製して1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 9.8g を得、これをクロロホルム中に溶解し、活性二酸化マンガン 35g で処理しそして室温で3時間攪拌した。このスラリーを沪過し次いで蒸発させた。残留物をジエチルエーテルから再結晶して1,4-ジヒドロ-N-(6-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-

1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 5.8
g (24%)を得た。融点 273~274°C

元素分析値 ($C_{22}H_{17}N_3O_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	74.38	4.82	11.81
実測値:	74.15	4.90	11.77

実施例 20

1,4-ジヒドロ-N-(5-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド
1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-N-(5-メチル-2-ピリジル)-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 123.0 g をクロロホルム 250 ml 中に溶解した溶液を活性二酸化マンガン 50.0 g で処理しそして室温で 2 時間攪拌した。このスラリーを沪過し次いで蒸発させた。残留物をクロロホルムから再結晶して 1,4-ジ

ヒドロ-N-(5-メチル-2-ピリジル)-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 109.6 g (91%)を得た。融点 248~250°C

元素分析値 ($C_{22}H_{17}N_3O_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	74.35	4.82	11.82
実測値:	74.54	5.00	11.85

実施例 21

N-(2-ベンゾチアゾリル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド

N-(2-ベンゾチアゾリル)-1,2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 96.6 g をトルエン 250 ml 中に溶解した溶液を活性二酸化マンガン 39.0 g で処理しそして室温で 4 時間攪拌した。このス

ラリーを沪過し次いで蒸発させた。残留物を高速液体クロマトグラフィー(シリカゲル:溶離剤としてジクロロメタンを使用)により精製し次いでジクロロメタンから再結晶して N-(2-ベンゾチアゾリル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-フェニル-3-キノリンカルボキサミド 4.6 g (4.8%)を得た。融点 295~297°C

元素分析値 ($C_{23}H_{15}N_3O_2$ として)

	C%	H%	N%
計算値:	69.50	3.80	10.57
実測値:	69.22	3.98	10.50

特許出願人 ヘキストールセル・ファーマシュウ
ティカルズ・インコーポレイテッド

代理人弁理士高木千嘉

第1頁の続き

⑥Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 401/12 417/12	241 215	6742-4C 6742-4C
// A 61 K 31/47 31/495	ABE AAH	

⑦発明者 ラツセル. リチャード・リー・ハイマー
アメリカ合衆国ニュージャージー州(07931) フアーヒルズ. ピー・オー・ボックス344

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.